

527, 293

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/024207 A1

(51) 国際特許分類: A61L 31/00, A61B 17/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011470

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 9 日 (09.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-267646 2002 年 9 月 13 日 (13.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-0005 大阪府 大阪市 北区中之島3丁目2-4 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩田 博夫

(IWATA, Hiroo) [JP/JP]; 〒618-0024 大阪府 三島郡 島本町若山台1-5-8-203 Osaka (JP). 西出 拓司 (NISHIDE, Takuji) [JP/JP]; 〒520-0105 滋賀県 大津市 下阪本6-25-17-309 Shiga (JP).

(74) 代理人: 柳野 隆生, 外(YANAGINO, Takao et al.); 〒532-0003 大阪府 大阪市 淀川区宮原1丁目15-5 ノスク マードビル Osaka (JP).

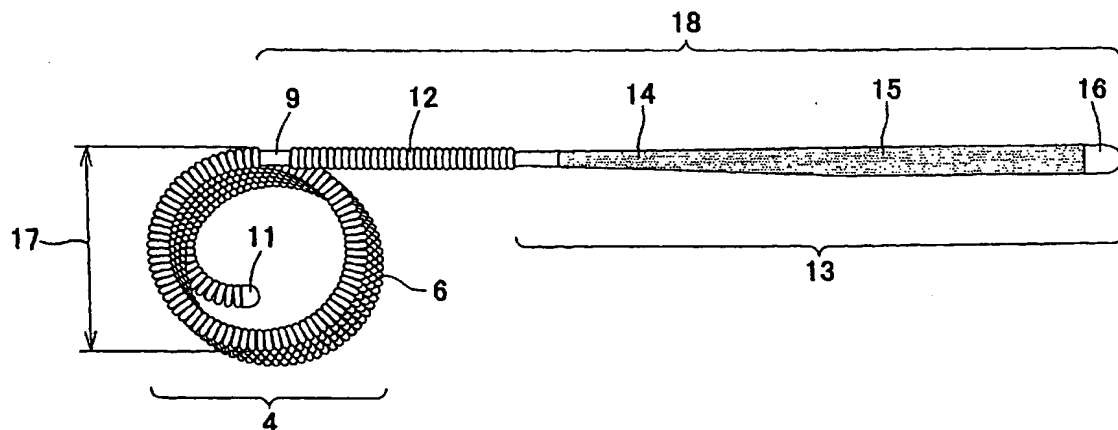
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[続葉有]

(54); Title: EMBOLIZATION DEVICE FOR VESSEL CAVITY *IN VIVO*

(54) 発明の名称: 生体管腔塞栓用具



(57) Abstract: An embolization device which is placed at a definite position in a vessel cavity *in vivo* to embolize the vessel cavity. More specifically speaking, an embolization device to be used for plugging a blood vessel or a knob formed in a blood vessel. After being placed in a vessel cavity *in vivo*, this embolization device promotes not only thrombosis but also organization over the surrounding area, thereby exerting an excellent embolization effect on the vessel cavity. Namely, an embolization device for plugging a vessel cavity *in vivo* characterized by having biological response modifiers (BRM) which can promote organization and exert an enhanced embolization effect after being placed in a vessel cavity *in vivo*

(57) 要約: 生体管腔の所定の位置に留置され、当該生体管腔を閉塞させる塞栓用具に関する発明であって、さらに詳しくは血管あるいは血管に形成された瘤を閉塞させる塞栓用具に関するものである。該塞栓用具は、生体管腔へ留置後に周囲への血栓形成だけではなく器質化を促進することで、生体管腔の閉塞効果に優れた効果を容易に提供する。生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、該塞栓用具がBRM (biological response modifiers) を備えたことを特徴とし、生体管腔へ留置後に器質化を促進させ、閉塞効果を高めることが可能である。

WO 2004/024207 A1



(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## 生体管腔塞栓用具

## 5 技術分野

本発明は、生体管腔内の所定の位置に留置され、当該生体管腔を閉塞させる塞栓用具に関し、さらには血管あるいは血管に形成された瘤を閉塞させる塞栓用具に関するものである。

## 10 背景技術

脳血管障害はクモ膜下出血や脳内出血などの出血性病変とアテローム性の血栓などによる閉塞性病変に大別され、急激に発症し、重篤な予後をもたらすことが知られている。なかでも、クモ膜下出血は発症後48時間以内に約30%が死に至る重篤な疾患である。また、クモ膜下出血後2週間以内の再出血の頻度は20%から30%であり、再出血を起こした場合の死亡率は70%から90%と極めて高い。

クモ膜下出血の原因の80%は脳動脈瘤1（第1図参照）の破裂である再出血を防止するために破裂動脈瘤の外科的な治療が行われており、最も根治的な治療法はクリッピング術である。クリッピング術は開頭後に脳動脈瘤のネック2（付け根）（第1図参照）にクリップをかけることで再破裂を防止する治療法である。しかし、深い昏睡や不安定な血圧など重症度の高い場合には、クリッピング術の対象とはなり難く、従って、脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血患者の約半数はクリッピング術の対象とはならない。また、クリッピング術は開頭手術を必要とする侵襲治療であることや、開頭手術に伴う感染症などの問題もある。さらには、クリッピング術は直達手術であるため、脳動脈瘤の形成部位によっては外科手術が困難な場合があることも問題となっている。

近年、侵襲性の低い治療法として、特許第2880070号公報に記載されているような、経皮的に塞栓用具を脳動脈瘤内に留置することで再破裂を防止する血管塞栓術が注目されている。この血管塞栓術において、脳動脈瘤内に留

置された塞栓用具は血液流に対する物理的な障害となると同時に、当該塞栓用具の周囲に血栓が形成されることによって脳動脈瘤の再破裂を予防することが可能である。脳動脈瘤に留置される塞栓用具としては、一般的に金属コイルから構成される塞栓用具（以下、「塞栓コイル」という。）が用いられている。従

5 　　って、塞栓コイルによる血管塞栓術は「コイル塞栓術」と呼ばれることが多い。このような塞栓コイルは、その端部に離脱可能に接続されている押出手段により、経皮的に適当なカテーテルを介して脳動脈瘤内に誘導後留置される。従って、クリッピング術の適用外となる重症度の高い症例や高齢者にも施行が可能である。

10 　　このようにコイル塞栓術は経皮的な治療であるため、X線透視下で実施される。従って、X線透視下での視認性を得るため、塞栓コイルは白金や白金合金から構成されるのが一般的である。

しかし、コイル塞栓術に特有な問題が存在するため、全ての破裂脳動脈瘤の治療にコイル塞栓術が適用できるわけではない。例えば、径の大きな脳動脈瘤

15 　　にコイル塞栓術を適用した場合には、瘤内を完全に閉塞することが困難であるだけでなく、術後に留置した塞栓コイルの圧縮（coil compaction）が発生しやすく、再出血をもたらす可能性が高い。また、ネック2（第1図参照）が広い脳動脈瘤の場合には、留置した塞栓コイルが親血管3（第1図参照）に逸脱しやすく、逸脱した塞栓コイル表面に形成された血栓が血流により末梢へ飛散す

20 　　ることで脳梗塞などの合併症を引き起こす可能性があることが指摘されている。さらには、血管の分岐部に形成された脳動脈瘤の場合には、塞栓コイルによる分岐の閉塞の危険性なども挙げられる。以上より、コイル塞栓術は侵襲性の低い治療法であるものの、適用可能な脳動脈瘤の形状に制限があり、クリッピング術を凌駕する治療法とはなり得ていないのが現状である。

25 　　コイル塞栓術後の脳動脈瘤内の組織反応に関して、剖検や動物実験による検討が数多く行われている。その結果、瘤内に塞栓コイルが留置されると連続的な細胞反応により繊維組織が形成されることや、連続的な細胞反応は創傷治癒反応と同じパターンの反応であることが、Am J Neuroradiol, 1999, 20, 546-548, Neurosurgery, 1998, 43, 1203-1208、Stroke, 1999, 30, 1657-1664 及び J

Neuroradiol, 1999, 26, 7-20 などに示されている。

上述の創傷治癒反応は以下のような5つの連続したステップを含むと考えられている。すなわち、創傷が生じると血小板の活性化、粘着、凝集により血液凝固、血栓形成が生じる。また、凝固系の活性化や補体系の活性化反応が開始される。これらの反応は主に創傷後1から2日後にみられ、凝固・止血期反応と総称される。

続いて、ヒスタミン、セロトニン、プロスタサイクリンなどの作用により血管透過性の亢進や血管拡張がみられる。また、PDGFやTGF- $\beta$ により好中球、マクロファージといった炎症細胞の浸潤や遊走がみられ、同時にリンパ球も出現する。マクロファージの貪食作用が開始され、マクロファージから各種のサイトカイン（PDGF、VEGF、TNF- $\alpha$ 、CSF-1など）が分泌される。これらの反応は主に創傷後1から7日後にみられ、炎症期反応と総称される。

さらに、マクロファージ由来のTGF- $\beta$ 、IL-4などのサイトカインの作用により線維芽細胞の増殖が開始されるとともに細胞外マトリックスの合成や血管新生が開始される。これらの反応は主に創傷後3日から2週間後にみられ、増殖期反応と総称される。

次に、コラーゲンの架橋反応、肉芽組織の形成、創傷の収縮、上皮化などの反応により組織の再構築がすすめられる。これらの反応は主に創傷後5日から3週間後にみられ、組織再構築期反応と総称される。

最後に、瘢痕形成、血管系の退縮により創傷治癒反応が終了する。これらの反応は主に創傷後2週間から2年後にみられ、成熟期反応と総称される。

現在使用されている塞栓コイルを構成する主たる材料である白金は生体内で極めて不活性であるため、コイル塞栓術後の脳動脈瘤内の線維組織化（器質化）が起こりにくい点が、上述したコイル塞栓術の適用の限界をもたらす原因として指摘されている。

以上のような背景から、塞栓コイル周囲への血栓形成を促進させることを目的とした先行技術が開示されている。

すなわち、様々な形状や柔軟性などの性状を有する塞栓コイルへの血栓形成

性を増強させるための繊維状部材の取付が、特公平 7-63508 号公報、特許第 2553309 号公報、特許第 2682743 号公報、特許第 2986409 号公報、特許第 3023076 号公報、特許第 3024071 号公報、特許第 3085655 号公報などに開示されている。しかし、塞栓コイルへの繊維状部材の取り付けは製造工程が煩雑になるだけでなく、X 線透視下で繊維状部材を視認することが困難なため親血管へ繊維状部材が逸脱し、脳梗塞などの合併症を引き起こす可能性があること、さらには繊維状部材の取り付けにより塞栓コイル表面の摩擦係数が著しく上昇し、カテーテルを介した塞栓コイルの誘導手技の操作性が低下するなどの問題がある。

ある先行技術、例えば特許第 2620530 号公報あるいは特許第 3016418 号公報には、ある限定された形状や柔軟性などの性状を有する塞栓コイルにおける生体適合性ポリマーの包含が開示されているが、これらの先行技術に開示されている生体適合性ポリマーは繊維状の血栓形成性物質であり、上述と同様の問題が起こりうることは自明である。また、他の先行技術、例えば特許第 2908363 号公報あるいは特開平 11-76249 号公報によれば、生物活性材料から構成され、その内部に軸方向に延びるストランドを備える螺旋状の塞栓コイルが開示されている。しかし、塞栓コイルの内部に配置可能なストランドは非常に細い径であり、その製造が困難であることが問題となるだけでなく、塞栓コイルの内部にストランドを配置することにより塞栓コイル全体の柔軟性の低下は避けられず、留置時に動脈瘤の穿孔などの重篤な合併症をもたらす可能性が否定できない。

以上のような現状に鑑み、本発明が解決しようとする課題は、留置された後の塞栓用具周囲の血栓形成だけでなく、器質化をも促進することで、現状よりも優れた閉塞効果を有する塞栓用具を容易に提供することである。

## 発明の開示

上記課題を解決するために発明者らが鋭意検討した結果、生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、該塞栓用具が B R M (biological response modifiers) を備えたことを特徴とする塞栓用具を発明するに至った。ここで、前

記生体管腔は血管又は血管に形成された瘤であり得る。

前記BRMは塞栓用具表面にコーティングされていることが好ましく、また、前記BRMは多糖類であることが好ましい。

さらに、前記多糖類は、キチン、キトサン、又は $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンであることが好ましく、該 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンはカードランであることが好ましい。

また、前記 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンは、 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) グルカンからなる分岐を有しても良く、該 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) グルカンからなる分岐を有する $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンはレンチナン又はシゾフィランであることが好ましい。

10 加えて、前記塞栓用具はコイルであることが好ましく、前記コイルが白金、金、銀、タンタルのいずれかからなる金属素線、あるいは白金、金、銀、タンタルのいずれかを80重量%以上含む合金素線から構成されることがさらに好ましい。

## 15 図面の簡単な説明

第1図は、クモ膜下出血の原因となる脳動脈瘤の一般的な形状を示す模式図である。

第2図は、本発明に係る塞栓用具の一例を示す断面図である。

20 第3図は、本発明に係る塞栓用具に押出手段が接続されている状態を示す側面図である。

### 符号の説明

1. 脳動脈瘤
2. ネック
3. 親血管
- 25 4. 塞栓用具
5. BRMコーティング
6. コイル
7. 金属素線の直径
8. コイルの外径

- 9. 接続部材
- 10. 接続手段
- 11. チップ
- 12. 先端造影部分
- 5 13. ワイヤ部分
- 14. 柔軟部分
- 15. 後端側部分
- 16. 端子部分
- 17. 2次コイルの外径
- 10 18. 押出手段

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明に係る塞栓用具の種々の実施形態を詳細に説明する。

BRM(biological response modifiers)とは、米国の国立癌研究所により提  
15 唱された概念であり、癌などの腫瘍に対する宿主（生体）の生物学的反応(bio  
logical response)を修飾する(modify)ことにより治療効果を上げようとする  
物質や試みを指す。BRMには、多糖類やインターフェロン(IFN)、インタ  
ーロイキン(IL)、腫瘍壊死因子(TNF)などのサイトカインなどが含まれ  
る。また、BRMにより癌以外の疾患、中でも自己免疫疾患に対して生体の免  
20 疫力を増強させることで、恒常性を回復させる臨床的な試みが種々なされてい  
る。

発明者らは、コイル塞栓術後の動脈瘤内の組織反応が創傷治癒反応と同じパ  
ターンの反応であるとの知見を参考に、創傷治癒反応を詳細に検討した。その  
結果、創傷治癒反応の様々な段階にマクロファージなどの免疫細胞が大きな役  
25 割を果たしていることから、BRMを備えたことを特徴とする塞栓用具を発明  
するに至った。

前記BRMには多糖類やサイトカインが含まれることは上述の通りである  
が、本発明による塞栓用具は生体管腔を閉塞させることを目的とする体内留置  
用具であることから、使用時には滅菌されていることが必須となる。滅菌には、



オートクレープ滅菌、エチレンオキサイドガス滅菌、ガンマ線滅菌、電子線滅菌などが用いられるが、滅菌時の熱などによるサイトカインの変成の可能性を考慮に入れると、前記BRMはサイトカインよりも多糖類であることが好ましい。

- 5      キチンは化学名がポリ-N-アセチル-D-グルコサミンであり、甲殻類や昆虫の外骨格、菌類の細胞膜などの構成成分である多糖類である。キトサンはキチンのアミノアセチル基を脱アセチル化して得られるものである。キチン、キトサンは創傷組織に作用するとマクロファージの産生を増加させ、それに伴って創傷治癒促進に重要な要因であるリゾチームの陽性細胞を増加させること
- 10    や、線維芽細胞の増殖を促進させることで、コラーゲンの産生量を増大させることが知られている。また、*in vivo* では、リンパ球の抗腫瘍活性（NK活性、LAK活性）を増強することが示されていることなどが、前記多糖類としてキチンあるいはキトサンが好ましい理由である。

- さらに、前記多糖類として $\beta$ （1→3）グルカンを使用することも好ましい。
- 15    ただ1種類の単糖の重合体である多糖類は単純多糖と呼ばれ、前記 $\beta$ （1→3）グルカンはグルコースの重合体である単純多糖であり、菌類の子実体、菌糸体、培地産生物に含まれる多糖類である。多くの $\beta$ （1→3）グルカンはBRMとしての抗腫瘍活性を有しており、前記多糖類として好ましい。前記 $\beta$ （1→3）グルカンには $\beta$ （1→6）グルカンからなる分岐を有するものの存在が確認さ
- 20    れており、これらにもBRMとしての抗腫瘍活性を有することが知られているため、前記多糖類として好ましい。前記 $\beta$ （1→3）グルカンにはカードラン、パキマランなどがあるが、BRMとしての活性の高さを考慮するとカードランであることが好ましい。さらに、前記 $\beta$ （1→6）グルカンからなる分岐を有する $\beta$ （1→6）グルカンには、レンチナン、シゾフィラン、スクレロタン、
- 25    スクレログルカンなどがあるが、BRMとしての活性の高さを考慮するとレンチナンあるいはシゾフィランであることが好ましい。

前記塞栓用具に前記BRMを備える方法には公知のあらゆる方法が適用可能である。つまり、前記塞栓用具へのコーティング、吸着、化学結合による固定化などが適用可能であるが、前記BRMの生体管腔における活性を維持すると

同時に、製造工程を簡略化するためには、コーティングによる方法が好ましい。

前記塞栓用具に前記BRMをコーティングにより備える場合、前記BRMの溶液を前記塞栓用具に噴霧することによりコーティングする方法(スプレー法)や前記BRMの溶液に前記塞栓用具を浸漬後引き上げることにによりコーティングする方法(ディッピング法)などが適用可能である。しかし、前記BRMとして多糖類を使用する場合、使用する多糖類の分子量にもよるが、前記BRMの溶液の粘度は比較的高くなり、スプレー法を適用するためには大掛かりな設備が必要となる。従って、ディッピング法によりコーティングする方法がより好ましい。

10 また、前記BRMを効率的に備えるために前記塞栓用具の表面処理をしてもよい。表面処理方法も特に限定されず、コーティング、紫外線照射、プラズマ照射、シランカップリング剤処理、イオン注入などの公知の方法が好適に使用できる。いずれの表面処理を行う場合においても、前記BRMが生体管腔内で活性維持可能な状態にすることが重要となる。

15 こうした表面処理は前記塞栓用具を目的とする生体管腔に誘導しやすくすることを目的として、前記塞栓用具に前記BRMを備えた後に実施しても良く、表面処理方法も特に限定されない。すなわち、コーティング、紫外線照射、プラズマ処理、シランカップリング剤処理、イオン注入などの公知の方法が好適に使用できる。いずれの表面処理を行う場合においても、前記BRMが生体管  
20 腔内で活性を維持可能な状態にすることが重要となることはいうまでもない。

前記塞栓用具は、生体管腔、好ましくは血管、さらに好ましくは血管に形成された瘤を閉塞させることを目的としている。特に瘤の場合、前記塞栓用具を留置する際に瘤の破裂を引き起こすことは、非常に重篤な予後をもたらす可能性が極めて高い。従って、前記塞栓用具はコイルであることが好ましく、コイ  
25 ルであることにより瘤内で柔軟に変形が可能となり、瘤の破裂のリスクを著しく低減できる。

前記塞栓用具の留置は経皮的に行われ、安全且つ迅速に生体管腔を閉塞させるためにX線透視下で行われるのが一般的である。従って、前記塞栓用具はX線透視下で視認できることが要求される。一般的に金属材料は密度の上昇に伴

いX線透視下での視認性が向上することが知られている。また、コイルへの加工性、生体内での毒性などを考慮に入れると、前記コイルは白金、金、銀、タンタルの何れかから成る金属素線、あるいは白金、金、銀、タンタルの何れかを80重量%以上含む合金素線から構成されることが好ましい。白金、金、銀、タンタルの何れかを80重量%以上含む合金素線の場合、添加される白金、金、銀、タンタル以外の金属の種類は特に限定されない。こうした白金、金、銀、タンタル以外の金属が添加された合金を使用することで、前記コイルの物性を好ましく制御できる。一例を挙げると白金とタングステンの合金を使用することで、コイルの柔軟性を高めることが可能であり、前記白金とタングステンと合金における白金の比率は80重量%から95重量%であることが好ましく、90重量%から95重量%であることがより好ましい。

第2図は、本発明に係る塞栓用具4の構成の一例を示す断面図である。この塞栓用具4は、コイル6、コイルに設けられたBRMコーティング5、及びコイルの先端に接続固定されたチップ11を備えている。また、コイル6の後端側には接続部材9が接続手段10により固定されている。ここで、チップ11は閉塞させる生体管腔の損傷を防止する観点から、滑らかな球状を呈するように加工されていることが好ましい。

コイル6を形成する金属素線の直径7は閉塞させる生体管腔の性状に合わせて適宜決定されるが、通常は0.02~0.15mm程度が好ましく使用される。また、コイルの外径8も同様の理由で適宜決定されるが、通常は0.1~1.0mmであり、好ましくは0.2~0.6mmである。

前記塞栓用具4の長さは通常1~1,000mmとされ、好ましくは1~500mm、さらに好ましくは30~300mmとされる。なお、第2図には、直線上に伸びた形態の塞栓用具4を図示しているが、この形態は例えばカテーテル内部を移動しているときの形態であり、カテーテルの管壁などによって拘束されていないときには、第3図に示すようにコイル6がさらに巻回された2次形状を呈していることが好ましい。2次形状はコイル状であることが好ましく、2次コイル形状の外径17は閉塞させる生体管腔の内径に応じて適宜選択可能であるが、適用する前記生体管腔が動脈瘤である場合、通常2~40mm、

好ましくは2～20mmとされる。但し、2次形状として、本発明の目的を損なわない範囲でコイル形状以外の各種形状を適用することができる。

前記塞栓用具4を構成するコイル6の性状は本発明を何ら制限しない。すなわち、コイル6内部に伸張強度を向上させる機構（アンチアンラベル）を設けても良い。さらには、閉塞させる生体管腔に合わせた2次コイル形状を有することが可能であり、例を挙げると、前記2次コイル形状の先端側が内側に湾曲している形状や前記2次コイル形状の後端側が内側に湾曲している形状などが可能である。

第3図は本発明に係る塞栓用具4に押出手段18が接続されている好適なアセンブリ形態の一つを例示している。第3図に示す押出手段18はワイヤ部分13と接続部材9を含んでおり、該ワイヤ部分13の先端部に後端部分が接続して設けられたロッド状の接続部材9と、該接続部材9の先端部に接続して設けられた塞栓用具4が示されている。

第3図に示した本発明の一例では、ワイヤ部分13は表面を電氣的に絶縁するための被覆が設けられた後端部分15と、これに続く柔軟部分14と、該柔軟部分に接続された先端造影部分12とを有しており、該先端造影部分12の先端部に接続部材9が接続されている。

ワイヤ部分13の外径は0.1～2.0mmであることが好ましく、該ワイヤ部分13の長さは生体管腔までの距離に応じて種々の長さとなされ、例示すると0.1～1.8mである。後端側部分15及び柔軟部分14の材質は導電性を有するステンレス鋼などの金属材料が好ましく、また先端造影部分12には白金、金、銀、タングステンなどのX線不透過性を有する金属材料を好適に使用できる。

後端側部分15に設けられた被覆は、公知の各種樹脂材料を用いて形成することが可能であると同時に、その形成方法は特に限定されず、用いる樹脂材料の特性に応じて適宜選択できる。通常は、フッ素樹脂材料や親水性樹脂材料を用いて形成され、フッ素樹脂を用いる場合は、該後端側部分15の表面摩擦を低減させることができ、塞栓用具4を目的とする生体管腔へ容易に誘導できる点で好ましい。

後端側部分 1 5 の後端部には被覆が形成されずに金属材料が露出された端子部分 1 6 が形成されており、この端子部分 1 6 を介して、コネクタ、プラグ、クリップなどの任意の導電性部材を用いることで電力の供給が可能である。端子部分 1 6 の長さは特に制限されないが、1 ~ 3 c m 程度で十分である。

- 5 接続部材 9 の材質は、生体に悪影響を及ぼすことなく、加熱によって塞栓用具 4 が切り離される特性を有するものであれば良い。加熱により熔融切断するポリビニルアルコール系の樹脂材料が好適に使用できる。しかし、接続部材 9 の材質はポリビニルアルコール系の樹脂材料に限定されるものではなく、形状記憶合金や形状記憶樹脂材料のように加熱により変形する特性を有する材料も
- 10 使用可能である。本発明における塞栓用具 4 の切り離しの方法は、本発明の目的を損なわない範囲で、各種加熱による熔融切断、通電による熔融切断、通電による電気分解による切断、機械的な切断（体外からのワイヤー操作による切り離しや形状記憶合金を利用した方法など）などの各種方法を適用することが可能である。
- 15 接続部材 9 の寸法は特に限定されず、使用するワイヤ部分 1 3 や塞栓用具 4 の寸法に合わせて適宜設定可能である。

- 接続部材 9 とワイヤ部分 1 3、接続部材 9 と塞栓用具 4 はそれぞれ接続固定される。その接続手段は特に制限を受けず、接着剤による接着、溶接、物理的な外力による接続（かしめ）などの手段を利用することができる。接着による
- 20 場合は、接着剤の種類も特に制限されず、公知である各種の接着剤を使用可能である。

- 以上のような好適な形態の一つにおいては、任意のカテーテルを介して生体管腔へ導入される。具体的には、任意のカテーテルを通常の経皮的な方法によって生体へ挿入し、該カテーテルの先端部を塞栓用具 4 を留置すべき生体管
- 25 腔に到達される。

引き続いて、塞栓用具 4 を先頭としてアセンブリをカテーテル内に挿入する。このとき、塞栓用具 4 を構成しているコイル 6 は、2 次コイル形状がカテーテルに沿ってほぼ直線上に伸びた状態でカテーテル内部を移動する。さらに、カテーテル先端開口部から塞栓用具 4 を突出させ、接続部材 9 がカテーテルの先

端開口部に位置された状態とする。このとき、塞栓用具 4 は弾性による復元力により 2 次コイル形状を回復し、生体管腔に配置される。

生体の適当な皮膚面にアース電極を装着した上で、端子部分 1 6 に高周波電源装置を接続し、モノポーラ高周波電流をワイヤ部分 1 3 に供給する。その結果、ワイヤ部分 1 3 の先端部に接続された接続部材 9 が高周波電流によって自己発熱して高温となり、該接続部材 9 は溶融切断あるいは変形する。これによって、塞栓用具 4 はワイヤ部分 1 3 から離脱し、生体管腔内への留置が完了する。

例えば、接続部材 9 としてポリビニルアルコール系の共重合体からなる樹脂材料を用いた場合は、1 ～ 3 秒以内という極めて短時間の高周波電流の供給により、塞栓用具 4 を離脱可能である。このような短時間の離脱は施術される生体のみならず、術者の負担をも軽減させることになり好適である。

以下に本発明に係る具体的な実施例および比較例について詳説するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

#### 15 (実施例 1)

素線径 45  $\mu\text{m}$  の白金－タングステン (8 %) 合金線を巻回し、外径 300  $\mu\text{m}$ 、長さ 4 mm のコイルを作製した。5 % の塩化リチウム (ナカライテスク株式会社製) を溶解したジメチルアセトアミド (ナカライテスク株式会社製) を溶媒として、キチン (和光純薬株式会社製) の 0.5 % 溶液を作製した。該コイルを 0.5 % キチン溶液に 1 分間浸漬後、凝固液として 2-プロパノール (ナカライテスク株式会社製) に 5 分間浸漬させることでキチン溶液を凝固させ、コイル表面にキチンをコーティングした。蒸留水で十分に溶媒を洗浄除去した後、60  $^{\circ}\text{C}$  で乾燥させ、キチンがコーティングされた塞栓用具を得た。

#### (実施例 2)

25 2 % の酢酸 (和光純薬株式会社製) 水溶液を溶媒として、キトサン 1000 (和光純薬株式会社製) の 2 % 溶液を作製した。凝固液として 0.2 N の水酸化ナトリウム (ナカライテスク株式会社製) 水溶液を使用した以外は実施例 1 と同様に作製し、キトサンがコーティングされた塞栓用具を得た。

#### (実施例 3)

0. 2 Nの水酸化ナトリウム（ナカライテスク株式会社製）水溶液を溶媒として、カードラン（和光純薬株式会社製）の5%溶液を作製した。凝固液として4%の酢酸（和光純薬株式会社製）と26%の塩化ナトリウム（ナカライテスク株式会社製）を含む水溶液を使用した以外は実施例1と同様に作製し、カードランがコーティングされた塞栓用具を得た。

（実施例4）

0. 5 Nの水酸化ナトリウム（ナカライテスク株式会社製）水溶液を溶媒として、レンチナン（山之内製薬株式会社製）の0.5%溶液を作製した。凝固液として4%の酢酸（和光純薬株式会社製）を含む水溶液を使用した以外は実施例1と同様に作製し、レンチナンがコーティングされた塞栓用具を得た。

（実施例5）

1. 0%のシゾフィラン溶液（科研製薬株式会社製、ソニフィラン）を使用した。凝固液としてエタノール（ナカライテスク株式会社製）を使用し、蒸留水による洗浄を行わなかった以外は実施例1と同様に作製し、シゾフィランがコーティングされた塞栓用具を得た。

（比較例）

実施例1で使用したコイルを塞栓用具とした。

（ラット模擬動脈瘤における器質化効果の評価）

- ラット（Wistar種、雌、6週齢、140～160g）の腹腔内にペントバルビタール（大日本製薬株式会社製、ネンブタール注射液）を5mg/頭になるように投与し、麻酔を行った。深麻酔下にあることを確認した後、皮膚を切開し、左総頸動脈を露出させた。内頸動脈と外頸動脈の分岐部を結紮し、結紮部分から心臓側へ10mm離れた部分をシュバルツで挟み一時的に結紮した。末梢側結紮部分より2mm心臓側の血管を切開し、実施例および比較例の何れかの塞栓用具を1本留置した。切開部分よりさらに心臓側を結紮し、シュバルツを除去することで塞栓用具を留置した模擬動脈瘤を作製した。14日後ラットを屠殺し、模擬動脈瘤を摘出した。ホルマリン固定、パラフィン包埋後円周方向断面の切片を作製し、HE（ヘマトキシリン-エオジン）染色およびEVG（エラスチカーワンギーソン）染色を行った。得られた切片を光学顕微

鏡で観察し、器質化効果を評価した。

5 HE染色切片では、実施例1から実施例5の何れにおいても、留置したコイルの周囲には多量の血栓や結合組織の形成が認められ、模擬動脈瘤内はほぼ完全に閉塞していた。形成された組織には多数の新生血管がみられ、線維芽細胞の増殖も認められた。また、EVG染色切片では留置したコイルの周囲の組織には増殖した線維芽細胞由来と考えられる多量のコラーゲン繊維の産生が観察され、模擬動脈瘤内は十分に器質化していると判断された。

10 一方、比較例においては、若干の結合組織の形成が認められたものの、その程度は軽微であり、模擬動脈瘤内はほぼ完全に開存していた。結合組織中に新生血管の形成や線維芽細胞の増殖、コラーゲン繊維の産生はほとんど観察されず、模擬動脈瘤内の器質化は不十分と判断された。

#### 産業上の利用可能性

15 以上のように、本発明は、生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、前記塞栓用具がBRM(biological response modifiers)を備えたことを特徴とする塞栓用具が容易に提供され、生体管腔に留置された後の器質化を促進させ、十分な閉塞効果をもたらすことが可能である。



## 請 求 の 範 囲

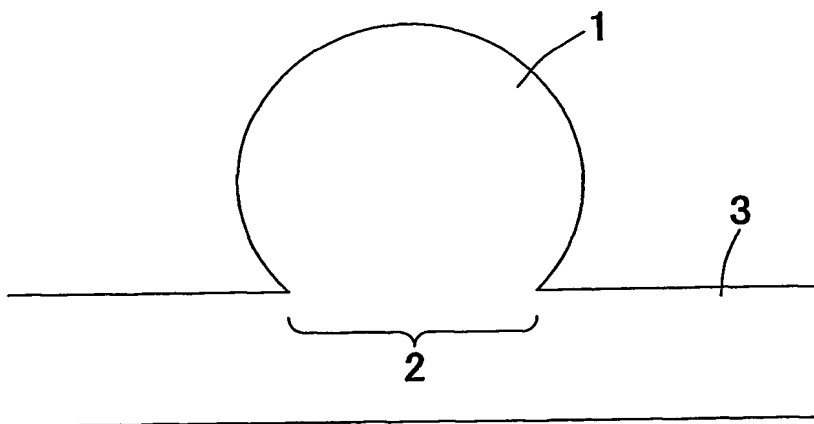
1. 生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、該塞栓用具がBRM (biological response modifiers)を備えたことを特徴とする塞栓用具。
2. 血管を閉塞させるための塞栓用具であって、該塞栓用具がBRMを備えたことを特徴とする塞栓用具。
3. 血管に形成された瘤を閉塞させるための塞栓用具であって、該塞栓用具がBRMを備えたことを特徴とする塞栓用具。
- 10 4. 前記BRMが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
5. 多糖類が塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
6. キチンが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
- 15 7. キトサンが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
8.  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
- 20 9. カードランが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
10.  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) グルカンからなる分岐を有する $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
- 25 11. レンチナンが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
12. シゾフィランが塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項1から3の何れかに記載の塞栓用具。
13. 前記塞栓用具がコイルであることを特徴とする請求項1から12の何

れかに記載の塞栓用具。

- 1 4. 前記塞栓用具が白金、金、銀、タンタルの何れかからなる金属素線、あるいは白金、金、銀、タンタルの何れかを80重量%以上含む合金素線から構成されたコイルであることを特徴とする請求項1から12のいずれかに記載の塞栓用具。

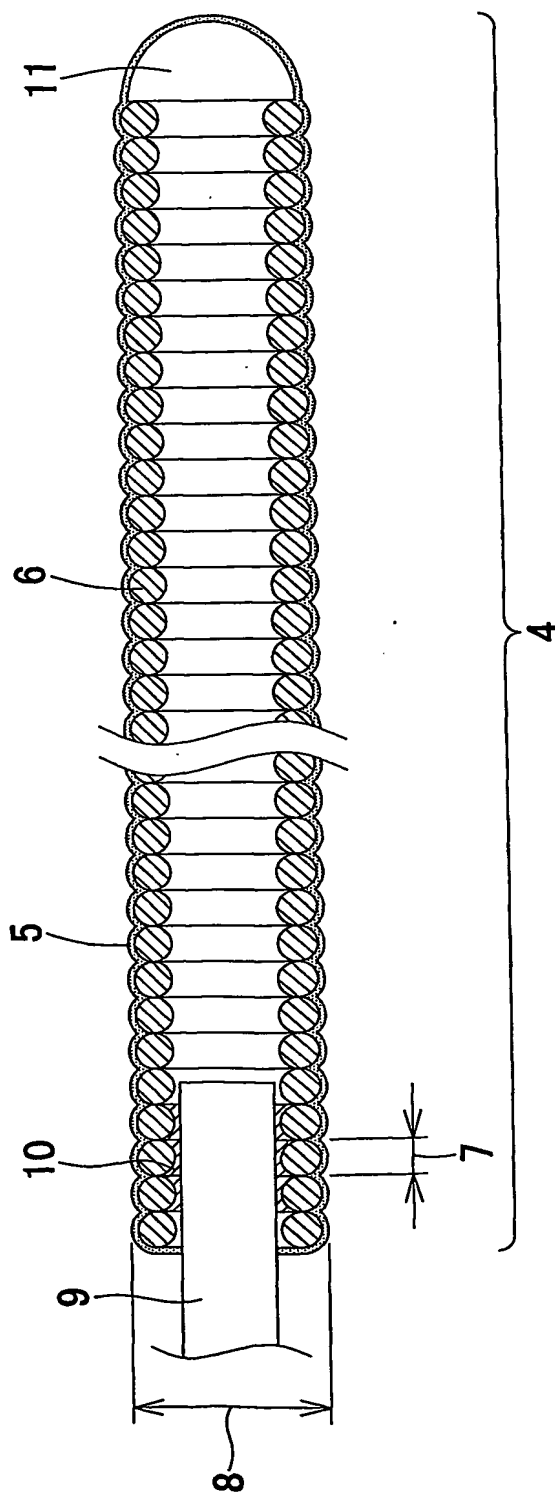
1/3

第 1 図



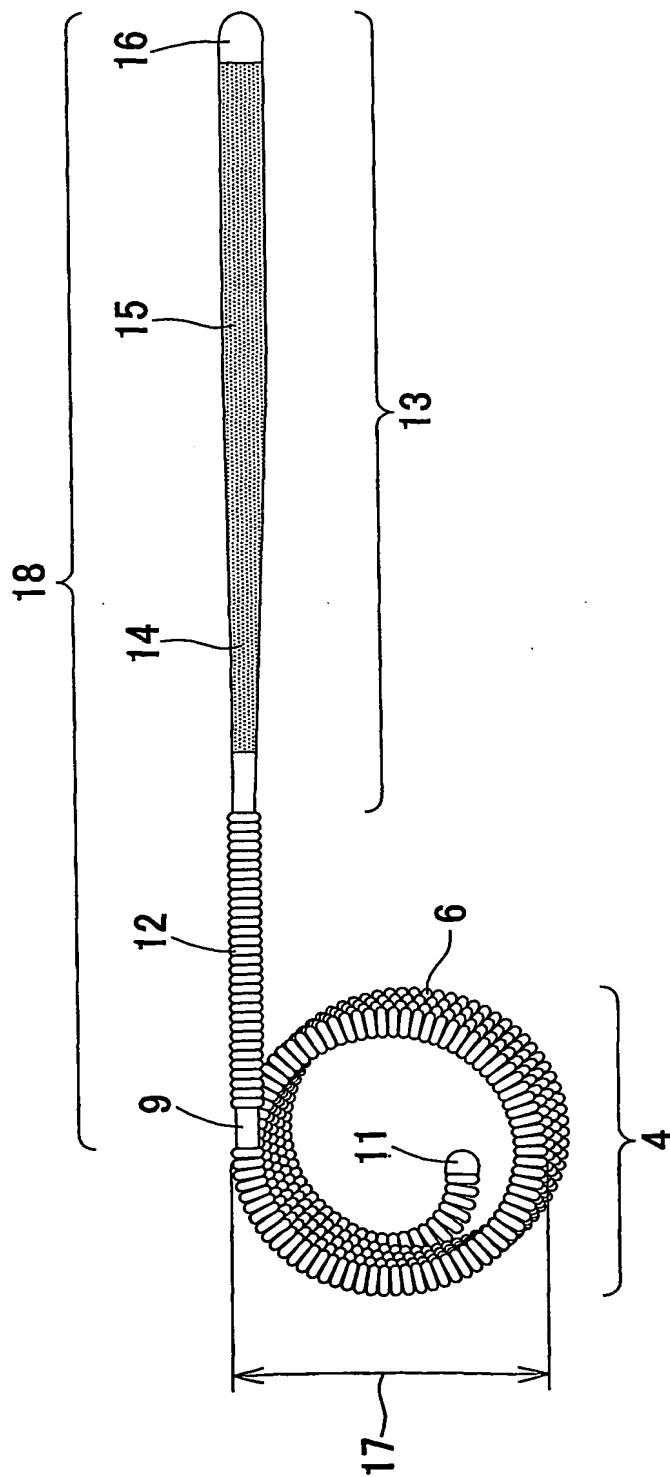
2/3

第 2 図



3/3

第 3 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11470

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61L31/00, A61B17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61L31/00, A61B17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/30411 A1 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 May, 2001 (03.05.01), Claim 5; page 7, lines 25 to 27 (Family: none)	1-7, 13-14
A	JP 2001-299769 A (President of The Kyoto University), 30 October, 2001 (30.10.01), Claims 1, 3, 9 to 10 (Family: none)	1-14
A	WO 00/74577 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC.), 14 December, 2000 (14.12.00), Claim 1; page 5, lines 6 to 7; page 17, lines 1 to 8 & JP 2003-501131 A	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 November, 2003 (12.11.03)

Date of mailing of the international search report  
25 November, 2003 (25.11.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11470

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-76249 A (Kaneka Medix Corp.), 23 March, 1999 (23.03.99), Column 2, lines 10 to 24; column 3, lines 35 to 50 (Family: none)	1-14
A	Yuichi MURAYAMA et al., A new surface modification technique of platinum coils by ion implantation and protein coating: Use in intravascular treatment of brain aneurysms, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 127/128, (1997), pages 1015 to 1018	1-14